

Reportaje

En un papiro egipcio datado hace más de 3.500 años se puede leer: “Si examinas a un hombre herido con una dislocación de una vértebra cervical... y no tiene sensación en brazos y piernas, es incapaz de moverlos y tiene incontinencia urinaria... Entonces tendrás que decirle que tiene una enfermedad que no puede tratarse”. Durante 35 siglos los médicos han tenido que dar esta mala noticia a muchas personas hasta que, hace poco más de dos décadas, se descubrió que los axones de la médula espinal eran capaces de regenerarse. Hoy el horizonte es esperanzador: la investigación sobre lesiones medulares apunta a que podremos reconectarnos a nuestra propia red nerviosa en un futuro no muy lejano.



Investigación en lesión medular

OBJETIVO, RECONECTA

MADRID

Textos: **Milagros Juárez Bustos**
Fotos: **Juan Carlos Monroy**

La médula espinal es un sistema muy complejo que conecta el cerebro con el resto del cuerpo. Es una autopista de dos direcciones: por una ascienden las sensaciones nerviosas hacia el cerebro y por la otra descienden las instrucciones motoras que el cerebro da a las diversas partes del cuerpo. Si la autopista sufre un traumatismo y la conexión con el cerebro se rompe, tanto los impulsos nerviosos sensitivos como las instrucciones cerebrales se interrumpen cuando llegan al socavón traumático.

Uno de los retos de la medicina en los albores del siglo XXI es reparar los daños producidos por las lesiones medulares, es decir, recuperar las funciones perdidas al producirse el daño en la médula. Llegar a la reparación total de una lesión medular aún tardará años por la complejidad de la médula espinal, pero la investigación, consciente de ello, se ha diversificado en distintas ramas que tendrán que confluir en un momento dado para alcanzar una reparación integral.

En el VII Congreso Nacional sobre Lesión Medular organizado por ASPAYM (Asociación de Lesionados Medulares), Joan Vidal del Instituto Guttmann afirmó: “Hace 50 años, la gente se moría por una lesión medular. Hoy, la medicina convencional y la medicina rehabilitadora han conseguido que las personas ya no mueran por esta causa. Muchos dirán que lo que se ha conseguido es poco, pero yo les replico que es mucho. Actualmente, hospitales como el de Paraplégicos de Toledo y el Instituto Guttmann en Barcelona han creado un tratamiento integral del lesionado medular y, fundamentalmente, han conseguido esto: supervivencia. Pero, además, en los últimos años ha habido un cambio muy importante: lo que se consideraba como un proceso irreversible hoy se contempla con la esperanza de que un día pueda haber una curación total”.

ran por esta causa. Muchos dirán que lo que se ha conseguido es poco, pero yo les replico que es mucho. Actualmente, hospitales como el de Paraplégicos de Toledo y el Instituto Guttmann en Barcelona han creado un tratamiento integral del lesionado medular y, fundamentalmente, han conseguido esto: supervivencia. Pero, además, en los últimos años ha habido un cambio muy importante: lo que se consideraba como un proceso irreversible hoy se contempla con la esperanza de que un día pueda haber una curación total”.

DE LA MEJORA A LA CURACIÓN TOTAL

En España se producen entre 800 y 1000 lesiones medulares nuevas anual-



*La curación total
combinará diferentes
terapias, entre ellas
la rehabilitadora*

RSE A LA PROPIA RED

mente, bien por causas traumáticas o por causas médicas. De ellas, en torno al 80% tienen origen traumático, casi todas por accidentes de tráfico. Actualmente, se calcula que en nuestro país hay en torno a 30.000 personas con lesiones medulares, cuyo perfil responde a las siguientes características: varón, con una edad en torno a los 35 años, que ha sufrido un accidente de tráfico. Si no existen complicaciones posteriores debidas a la lesión, tendrá un porcentaje de vida medio similar al del resto de la población.

Cuando el cordón nervioso protegido por la columna vertebral que conocemos como médula espinal resulta dañado de forma permanente, la parte del cuerpo que queda por encima de la zona lesionada funciona con normali-

dad, pero aquella que queda por debajo no recibe las órdenes del cerebro porque queda desconectada de éste, ni puede transmitir al cerebro ninguna sensación nerviosa por la interrupción sufrida. Como consecuencia de ello se alteran funciones motoras, sensitivas, vegetativas y, dependiendo del nivel donde se produce esa interrupción, la consecuencia es una paraplejía (parálisis de los miembros inferiores) o una tetraplejía (parálisis de miembros inferiores y superiores). Por tanto, una lesión medular no significa sólo no poder andar, es también tener alterada la sensibilidad corporal, las relaciones sexuales, el control de esfínteres, etc.

En el reciente Congreso de ASPAYM, Joan Vidal, del Instituto Guttmann planteó qué debe entenderse a día de hoy



En el Hospital de Paraplégicos de Toledo, se investiga sobre las propiedades de los cannabinoides para controlar la inflamación de las neuronas tras la lesión medular



La investigación básica y la investigación clínica aúnan esfuerzos en el Hospital de Paraplégicos de Toledo

por el término “curación”: “el Instituto Americano de Biomedicina maneja un concepto amplio. Cuando hablamos de curación parece que se piensa siempre en volver a caminar al cien por cien, pero también es curación mejorar la sensibilidad, la autonomía, la ausencia de complicaciones, un mejor control de esfínteres, que se recupere función sexual; es decir, la mejoría en todos estos procesos apunta hacia la curación total pero, en sí mismos, estos avances también son curación. Hablar de curación de una forma general, sin matizar, es muy peligroso porque lo que inmediatamente asociamos es volver a la misma situación sensitiva y motora previa a la lesión, y para que esto ocurra aún tiene que pasar tiempo”.

En los últimos años han surgido destinos fuera de España, concretamente en China y Portugal, donde se ofrecen tratamientos novedosos pero aún sin resultados claros reconocidos y avalados por la comunidad científica internacional, por tanto, además de caros, pueden suponer un riesgo para el lesionado medular. A este respecto, Joan Vidal afirmó que a las informaciones que llegan

Reportaje

GRUPOS DE INVESTIGACIÓN EN LESIÓN MEDULAR EN EL HOSPITAL NACIONAL DE PARAPLÉJICOS (TOLEDO)

FUNCIÓN SENSITIVO-MOTORA: Lo dirige Julián Taylor. Estudian los cambios de los sistemas sensoriales y motores tras la lesión medular empleando técnicas electrofisiológicas. Concretamente, investigan todos los temas relacionados con la parálisis, la espasticidad y el dolor neuropático. Están poniendo a punto métodos diagnósticos para evaluar estas dos secuelas y poder hacer tratamientos farmacológicos más eficaces.

DOLOR NEUROPÁTICO Y ESPASTICIDAD: Es un grupo de investigación que, dirigido por el doctor Antonio Oliviero, complementa desde el área clínica las investigaciones básicas del grupo sensitivomotor del doctor Taylor. Estudian los cambios que sufren en el cerebro los pacientes con lesión medular, centrándose fundamentalmente en el tratamiento del dolor neuropático y la espasticidad.

ELECTROFISIOLOGÍA: Muy vinculado al grupo anterior y dirigido por el neurofisiólogo Juan de los Reyes Aguilar y el ingeniero biomédico italiano Giuglielmo Fofani, investigan especialmente la actividad de las neuronas en ratas y han desarrollado importantes mejoras en diversas técnicas de tratamiento magnético o en la medición de señales nerviosas en los lesionados.

REPARACIÓN DE LAS LESIONES: El doctor Javier Rodríguez dirige desde 2004 un grupo para desarrollar una aproximación molecular a la reparación de las lesiones. Aplican técnicas de ingeniería celular y génica para trasplantar células que sustituyan las neuronas perdidas tras la lesión.

NEUROPROTECCIÓN MOLECULAR: Está dirigido por Rodrigo Martínez y colabora estrechamente con el equipo anterior. Es un grupo que investiga unas proteínas relacionadas con la muerte celular programada que afecta a zonas cercanas a la lesión medular, que se produce como un daño colateral añadido a la propia muerte traumática de las células directamente afectadas por la lesión y expanden el daño funcional que se produce con ésta. Se trata de unas proteínas protectoras frente a este daño secundario y que pueden detener la muerte programada (apoptosis) de oligodendrocitos y neuronas durante esta muerte secundaria. El objetivo del grupo de investigación es conocerlas mucho mejor para desarrollar estrategias farmacológicas dirigidas a la neuroprotección celular.

BIOMECÁNICA Y AYUDAS TÉCNICAS: Dirigido por Ángel Miguel Gil. Se trata de un grupo de investigación aplicada dirigida al análisis biomecánico de los movimientos de los lesionados medulares con el fin de evaluar la eficacia de los tratamientos que reciben y diseñar elementos que mejoren el estado de los pacientes durante su vida normal.

NEUROBIOLOGÍA DEL DESARROLLO: Estudia el desarrollo del sistema nervioso central para descubrir cómo reparar las lesiones medulares. Concretamente, investigan las capacidades de células precursoras de oligodendrocitos para sustituir a los oligodendrocitos que han muerto por la lesión medular. Este grupo investigador está dirigido por el doctor Fernando de Castro.

NEUROINFLAMACIÓN: Dirigido por el doctor Eduardo Molina investiga dos aspectos básicos de la lesión medular: la mielinización de los axones y la regulación de la inflamación después de la lesión medular. Sus investigaciones han demostrado el papel fundamental de los cannabinoides en ambos aspectos y actualmente buscan cómo emplear estos compuestos para el control de la inflamación que causa la muerte de muchas neuronas tras la lesión, así como para fomentar la remielinización de los axones.

PLASTICIDAD NEURAL Y REPARACIÓN FUNCIONAL: Es el grupo de investigación del doctor Manuel Nieto Sampedro que desarrolla su labor desde el Instituto Cajal de Madrid y está asociado a la Unidad de Neurología Experimental del Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo. Este grupo, que se formó hace más de veinte años, investiga la plasticidad neural y su uso en la reparación funcional de lesiones del sistema nervioso central. Sus resultados han sido elogiados por toda la comunidad científica, especialmente los relativos a la glía envolvente del bulbo olfativo, las moléculas inhibitorias de los astrositos reactivos y el desarrollo de nuevas estrategias de reparación tanto celulares como moleculares.



El grupo de investigación sobre Neuroinflamación dirigido por Eduardo Molina (segunda fila a la derecha)

sobre los resultados de estos tratamientos hay que ponerles un interrogante. En China, por ejemplo, se están implantando células madre a diestro y siniestro, sin ningún tipo de control ético ni científico y cuando preguntas por los resultados te contestan simplemente que van bien y, al insistir sobre qué es lo que va bien, replican que va bien todo. Yo creo que, en este momento, no está justificado irse a China o a Portugal porque se corre un gran riesgo; quizá no sea así en el futuro, pero sí a día de hoy. En el hospital Guttmann de Barcelona tenemos pacientes que han ido a Portugal y que han empeorado. La semana pasada, concretamente, ingresamos a un paciente que tenía una L2 diagnosticada por nuestro equipo y que, tras recibir un tratamiento muy novedoso en Portugal, ha subido a una L10.”

“Las claves para que las investigaciones avancen y podamos llegar a una curación total de la lesión medular tienen que venir de la combinación de diferentes terapias –afirmó Joan Vidal–. Posiblemente, tendremos que combinar terapias celulares con factores neurotróficos y, además, con tratamientos rehabilitadores; con la coordinación de los diferentes investigadores y con seguir programas específicos de investigación a los que, probablemente, habrá que incorporar investigaciones de otros campos, todos dirigidos hacia un mismo objetivo. Yo creo en los modelos de investigación interdisciplinares en los que el biólogo investigue junto al clínico y junto al bioquímico y que conozcan bien al paciente, que sepan lo



El grupo investigador en Neurobiología del Desarrollo, dirigido por Fernando de Castro

que le pasa desde el inicio de la lesión medular y que todos aúnen fuerzas en el proceso de curación”.

PROTEÍNAS NOGO: DE ENEMIGAS A ALIADAS

Una de las líneas de investigación más esperanzadoras para el lesionado medular es la de las proteínas NOGO. Esta proteína impide la regeneración de los nervios del cerebro y de la médula espinal, por eso se llama NOGO (en inglés “no go”, literalmente “no va”).

En el siglo pasado, los científicos descubrieron que cuando se producía una lesión en las células del sistema nervioso central no era posible volver a hacer crecer las largas prolongaciones denominadas axones que actúan como un cable que conecta un nervio con otro. Esta es la causa por la que, tras una lesión medular, una persona no puede restaurar las conexiones entre el cerebro y la médula espinal por debajo del nivel donde se ha producido tal lesión. Sin embargo, las células nerviosas que están fuera del cerebro y de la médula, es decir, en el sistema nervioso periférico, sí pueden regenerarse tras una lesión. ¿Cuál es la diferencia entre unas células nerviosas y otras?

Hace unas dos décadas los investigadores comenzaron a descubrir la causa de la diferencia entre unas células nerviosas y otras. Dos investigadores de la Universidad McGill de Montreal (Canadá), Albert Aguayo y Samuel David, jugaron a despistar a las células nerviosas dándoles un “cambiazó”. Colocaron un

INVESTIGACIÓN EN EL HOSPITAL NACIONAL DE PARAPLÉJICOS DE TOLEDO

El Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo comenzó su andadura en 1974. Es un centro pionero en el tratamiento integral de la lesión medular con novedosas técnicas quirúrgicas y rehabilitadoras. Actualmente, la investigación es uno de sus objetivos prioritarios, para lo cual va a ver ampliadas sus instalaciones de aquí al año 2009, con el fin de hacer de él un centro de I+D, adaptado a los nuevos tiempos, con más de 52.000 m² de superficie, casi el doble de la que posee actualmente.

La investigación en el Hospital de Paraplégicos de Toledo se realiza a través de la Unidad de Neurología Experimental, en la que se integran en este momento, nueve grupos de investigación especializados en diversos campos. Esta unidad de investigación comenzó a trabajar en 2002 con un objetivo amplio y multidisciplinar: abordar todos los aspectos de la lesión medular, aunando todos los puntos de vista del científico básico y del investigador clínico.

nervio dañado del sistema nervioso central dentro de un entorno de nervio periférico. En este medio, el axón cortado del sistema nervioso central fue capaz de volver a crecer a través y entre sus vecinos del nervio periférico. La conclusión fue que eran los alrededores de un nervio los que dictaban si podía o no regenerarse y, por tanto, que algo había en el entorno del sistema nervioso central que inhibía específicamente su crecimiento.

Martín Schwab, director del Centro de Neurociencia de Zurich (Suiza), comenzó a utilizar estimuladores del crecimiento de los nervios en axones del sistema nervioso central cultivados en una placa de laboratorio, pero los nervios no se regeneraron por lo que Schwab concluyó que no se trataba de una falta de estimulación sino de la presencia de factores inhibidores, y pensó que lo más probable es que éstos provenían de las células no nerviosas sino de las células gliales, que soportan los nervios, llamadas oligo-

dendrocitos. Además, se descubrió que los inhibidores de esta regeneración cumplían una misión importante: asegurar que una vez que las conexiones nerviosas se han realizado durante el desarrollo embrionario y la primera infancia, los nervios no puedan crecer fortuitamente.

En 1988, Schwab y su equipo aislaron una proteína desconocida de los oligodendrocitos del sistema nervioso central implicada en la inhibición de la regeneración axonal, pero pasaron doce años hasta que, en 2000, pudieron identificar a la proteína Nogo-A y descubrir los genes que codifican la proteína en ratas, vacas y en el ser humano.

En la actualidad, teniendo el gen y la proteína es evidente que la investigación tiene dos armas muy eficaces para bloquear la actividad de la proteína Nogo-A y liberar la inhibición del crecimiento de los axones del sistema nervioso central, lo que puede suponer una revolución en el tratamiento de la lesión medular.

LA INVESTIGACIÓN TRABAJA EN DISTINTOS CAMPOS QUE TENDRÁN QUE CONFLUIR PARA UNA REPARACIÓN TOTAL DE LA LESIÓN MEDULAR